

S4/5



4/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015251814 **Image available**

WPI Acc No: 2003-312740/ 200330

XRAM Acc No: C03-081927

New fused polycyclic compounds are phosphodiesterase IV inhibitors for treating e.g. inflammatory and allergic diseases

Patent Assignee: TANABE SEIYAKU CO (TANA); NAKATA A (NAKA-I); OGAWA K (OGAW-I); SAKAI A (SAKA-I); TERAKAWA Y (TERA-I); UKITA T (UKIT-I); WADA K (WADA-I)

Inventor: NAKATA A; OGAWA K; SAKAI A; TERAKAWA Y; UKITA T; WADA K

Number of Countries: 101 Number of Patents: 012

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200316279	A1	20030227	WO 2002JP7783	A	20020731	200330 B
JP 2003119180	A	20030423	JP 2002229700	A	20020807	200336
JP 2003119195	A	20030423	JP 2002229698	A	20020807	200336
JP 2003119196	A	20030423	JP 2002229699	A	20020807	200336
EP 1424326	A1	20040602	EP 2002758780	A	20020731	200436
			WO 2002JP7783	A	20020731	
KR 2004023742	A	20040318	KR 2004702009	A	20040209	200445
AU 2002325493	A1	20030303	AU 2002325493	A	20020731	200452
US 20040204418	A1	20041014	WO 2002JP7783	A	20020731	200468
			US 2004486088	A	20040206	
MX 2004001171	A1	20040601	WO 2002JP7783	A	20020731	200504
			MX 20041171	A	20040206	
CN 1538959	A	20041020	CN 2002815537	A	20020731	200510
TW 221838	B1	20041011	TW 2002116963	A	20020730	200530
AU 2002325493	B2	20050609	AU 2002325493	A	20020731	200542

Priority Applications (No Type Date): JP 2001241521 A 20010809; JP 2001241502 A 20010809; JP 2001241517 A 20010809

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

WO 200316279	A1	J	47	C07D-213/50	
--------------	----	---	----	-------------	--

Designated States (National): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

Designated States (Regional): AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW

JP 2003119180	A		5	C07D-213/50	
---------------	---	--	---	-------------	--

JP 2003119195	A		12	C07D-471/04	
---------------	---	--	----	-------------	--

JP 2003119196	A		8	C07D-471/04	
---------------	---	--	---	-------------	--

EP 1424326	A1	E		C07D-213/50	Based on patent WO 200316279
------------	----	---	--	-------------	------------------------------

Designated States (Regional): AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR

KR 2004023742	A			C07D-471/04	
---------------	---	--	--	-------------	--

AU 2002325493	A1			C07D-213/50	Based on patent WO 200316279
---------------	----	--	--	-------------	------------------------------

US 20040204418	A1			A61K-031/498	
----------------	----	--	--	--------------	--

MX 2004001171	A1			A61K-031/4418	Based on patent WO 200316279
---------------	----	--	--	---------------	------------------------------

CN 1538959	A			C07D-213/50	
------------	---	--	--	-------------	--

TW 221838	B1			A61P-011/00	
-----------	----	--	--	-------------	--

AU 2002325493	B2			C07D-213/50	Previous Publ. patent AU 2002325493 Based on patent WO 200316279
---------------	----	--	--	-------------	---

Abstract (Basic): **WO 200316279 A1**

NOVELTY - Fused polycyclic compounds (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Fused polycyclic compounds of formula (I) and their salts are new.

R1, R2=OH or lower alkoxy;

A0=a group of formula (i) or (ii);

A=benzene or aromatic heteroaryl both optionally substituted;

A1=pyrid-4-yl 2-substituted by a group of formula (iii);

n=1-6;

R3=H, (CH2)mR31 or COR32;

R31=H, aryl, OH, NH2, COOH, lower alkoxy carbonyl or lower alkylthio;

R32=aryl, lower alkyl, lower hydroxyalkyl or lower aminoalkyl;

m=1-6; and

Ra, Rb=H or acyl;

provided that when R3=H then A is not unsubstituted benzene.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for the use of (I; R3=H; A=unsubstituted benzene) (as phosphodiesterase IV inhibitors).

ACTIVITY - Antiinflammatory; Antiallergic; Antiasthmatic; Respiratory; Dermatological; Ophthalmological; Antipsoriatic; Antiarthritic; Antirheumatic; Immunosuppressive; Antibacterial; Antiulcer; Gastrointestinal; Vasotropic; Nephrotropic; Osteopathic.

In an antigen induced bronchial constriction model in Hartley guinea pigs

8,9-dimethoxy-6-phenyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-pyrazino(1,2-b)isoquinoline (Ia) 2 hydrochloride at 1 mg/kg by tail vein injection reduced constriction by 84 %.

MECHANISM OF ACTION - Phosphodiesterase-Inhibitor-IV.

USE - As phosphodiesterase IV inhibitors for treating and preventing inflammatory and allergic diseases (such as asthma, chronic obstructive pulmonary disorder, chronic bronchitis, atopic dermatitis, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, catarrh, psoriasis, chronic rheumatoid arthritis, toxic shock, ulcerative colitis, Crohn's disease, restenosis, chronic glomerulonephritis, endotoxic shock, adult respiratory distress syndrome and osteomyelitis), bronchial constriction, bone wasting diseases and joint disorders (such as arthritis deformans).

pp; 47 DwgNo 0/0

Title Terms: NEW; FUSE; COMPOUND; PHOSPHODIESTERASE; IV; INHIBIT; TREAT; INFLAMMATION; ALLERGIC; DISEASE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/4418; A61K-031/498; C07D-213/50; C07D-471/04

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; A61K-031/4985;

A61P-001/00; A61P-001/04; A61P-007/00; A61P-009/00; A61P-009/10;

A61P-011/00; A61P-011/02; A61P-011/06; A61P-011/08; A61P-013/12;

A61P-017/00; A61P-017/04; A61P-017/06; A61P-019/02; A61P-019/08;

A61P-027/02; A61P-027/14; A61P-029/00; A61P-031/04; A61P-037/00;

A61P-037/08; A61P-039/02; A61P-043/00; C07D-487/04

File Segment: CPI

?

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 2 月 27 日 (27.02.2003)

PCT

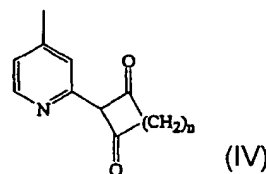
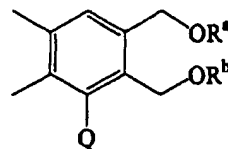
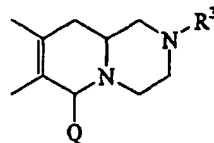
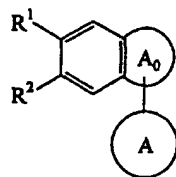
(10) 国際公開番号
WO 03/016279 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 213/50, 471/04, A61K 31/4985, 31/4418, A61P 1/04, 7/00, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 19/02, 29/00, 43/00, 9/00, 17/04, 27/14, 11/02, 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/07783
- (22) 国際出願日: 2002 年 7 月 31 日 (31.07.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-241502 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001) JP
特願2001-241517 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001) JP
特願2001-241521 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府 大阪市 中央区道修町 3 丁目 2 番 10 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみに): 浮田 辰三 (UKITA, Tatsuzo) [JP/JP]; 〒658-0032 兵庫県 神戸市 東灘区向洋町中 5 丁目 11 番 501-3105 Hyogo (JP). 寺川 良司博 (TERAKAWA, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒536-0006 大阪府 大阪市 城東区野江 2 丁目 10-8 Osaka (JP). 和田 一輝 (WADA, Kazuteru) [JP/JP]; 〒661-0026 兵庫県 尼崎市 水堂町 1 丁目 12-1-604 Hyogo (JP). 中田 彩 (NAKATA, Aya) [JP/JP]; 〒114-0034 東京都 北区 上十条 3 丁目 20-5-201 Tokyo (JP). 酒井 敦子 (SAKAI, Atsuko) [JP/JP]; 〒351-0103 埼玉県 和光市 諏訪原団地 1-8-201 Saitama (JP). 小川 航司 (OGAWA, Koji) [JP/JP]; 〒114-0003 東京都 北区 豊島 5 丁目 2-50-623 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: FUSED-POLYCYCLIC COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 縮合多環式化合物

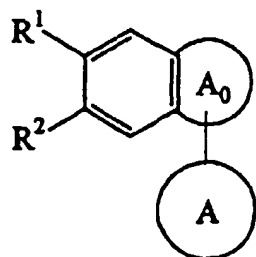


(57) Abstract: Fused-polycyclic compounds represented by the general formula [I] and being useful as phosphodiesterase 4 inhibitors, or pharmacologically acceptable salts thereof; and pharmaceutical compositions containing the compounds or the salts: [I] wherein R¹ and R² may be the same or different from each other and are each OH or lower alkoxy; and when A₀ is a group represented by the general formula [II], A is a substituted or unsubstituted benzene ring or a substituted or unsubstituted aromatic heterocycle, while when A₀ is a group represented by the general formula [III], A is a group represented by the general formula [IV]; [II] [III] [IV] (wherein n is an integer of 1 to 6; when A is a substituted benzene ring or a substituted or unsubstituted aromatic heterocycle, R³ is H or the like, while when A is an unsubstituted benzene ring, R³ is -(CH₂)_m-R³¹ or -CO-R³²; R³¹ is H or the like; R³² is aryl or the like; m is an integer of 1 to 6; Q is a free valency attached to A; and R^a and R^b are each independently H or acyl).

[続葉有]

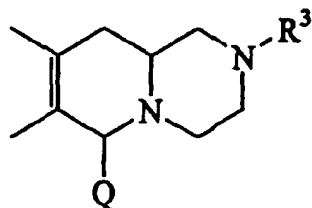
(57) 要約:

ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤として有用な、一般式 [I] :



[I] [式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なっているいてもよく、OH基又は低級アルコキシ基であり、

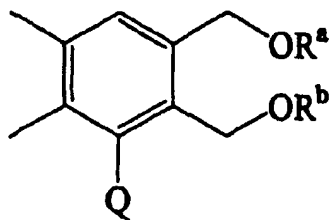
1) 環 A_0 が式 :



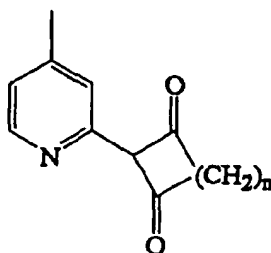
で示される基であるときは、

環 A は、置換もしくは非置換ベンゼン環又は置換もしくは非置換芳香族複素環であり、

2) 環 A_0 が式 :



で示される基であるときは、



環 A は、式 : $(CH_2)_n$ で示される基であり、

n は 1 ~ 6 の整数であり、 R^3 は、(1) 環 A が置換ベンゼン環又は置換もしくは非置換芳香族複素環のときは、H 等であり、(2) 環 A が非置換ベンゼン環のときは、 $-(CH_2)_m-R^{31}$ 基又は $-CO-R^{32}$ 基であり、 R^{31} は H 等、 R^{32} はアリール基等であり、 m は 1 ~ 6 の整数であり、

Q は環 A と結合する単結合手であり、 R^a 及び R^b は同一又は異なっているいてもよく、H 又はアシル基を表す。] で示される縮合多環式化合物又はその薬理的に許容しうる塩、及びそれを含有する医薬組成物が提供される。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

縮 合 多 環 式 化 合 物

5 技術分野

本発明は優れたホスホジエステラーゼ 4 (PDE 4) 阻害作用を有する新規縮合多環式化合物 (ピラジノイソキノリン化合物又はナフタレン化合物) 及び該化合物を有効成分としてなる医薬組成物もしくは PDE 4 阻害剤に関する。

10 背景技術

細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP や cGMP は、ホスホジエステラーゼ (PDE) により分解され不活性化される。PDE を阻害すると細胞内の cAMP や cGMP の濃度が上昇する。PDE はいくつかのアイソザイムに分類され、基質 (cAMP、cGMP) 特異性、体内分布等がアイソザイム毎に相違すること、当該アイソザイムのうち 4 型 PDE (PDE 4) は cAMP を特異的に分解することが知られている。

また、PDE 4 活性を阻害することにより、炎症性メディエーター放出が阻害され得ること [ジャーナル・オブ・モレキュラー・アンド・セルラー・カードィオロジー (J. Mol. Cell. Cardiol.) 21 (Suppl. I), S61 (1989 年)]、PDE 4 阻害剤が、免疫刺激に対する応答として単核食細胞 (mononuclear phagocytes) から放出されるサイトカインである TNF- α の産生を抑制すること及び TNF- α が関与する各種炎症性疾患等の治療に有用であることが知られている [WO 98/14432、WO 98/09961、US Pat. 6011060、WO 98/02440、WO 97/23457、WO 97/22585]。

代表的な PDE 阻害剤であるテオフィリンは、従来から喘息の治療に用いられてきた。しかしながら、その PDE 阻害作用が非特異的であることから、気管支平滑筋弛緩作用以外にも強心作用や中枢作用を有しており、それ故に副作用に常に留意せねばならない。このため、各種 PDE アイソザイムの中でも、特に気管

支平滑筋及び炎症細胞に多く存在するPDE 4に対して選択的な阻害作用を有する新規薬剤の開発が望まれており、このような薬剤は優れた喘息の予防・治療剤（又は炎症性疾患の予防・治療剤等）になり得ると考えられている。

一方、ある特定のピラジノイソキノリン型化合物、即ち、8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1, 2-b]イソキノリンに関し、同化合物が中枢抑制作用及び血圧低下作用を有することが報告されている[インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Indian J. Chem.) 第13巻230-237頁(1975年)]が、同化合物がPDE 4の阻害活性を有しているか否かについては、本報告では一切言及されていない。

また、PDE 4阻害作用を有するナフタレン型化合物として、USP 6005106には、ナフタレン骨格1位上のピリジン環に窒素原子が直接結合した構造を有する化合物が開示されているが、ナフタレン骨格1位上のピリジン環に炭素原子が直接結合した構造を有する化合物は記載されていない。

15

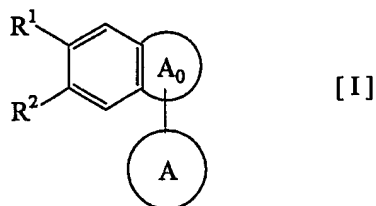
発明の開示

本発明者らは、鋭意研究の結果、後述の如きピラジノイソキノリン骨格を有する化合物又はナフタレン骨格を有する縮合多環式化合物が優れたPDE 4阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、PDE 4阻害剤として有用な新規縮合多環式化合物（ピラジノイソキノリン化合物又はナフタレン化合物）を提供するものである。また、本発明は、当該化合物を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

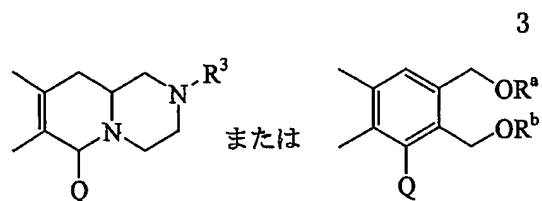
20

すなわち、本発明は、一般式 [I] :



【式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なってもよく、水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる基、環 A_0 は式：

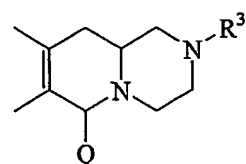
25



で示される基であり、

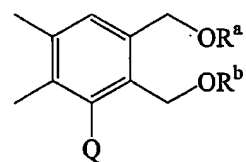
環Aは、

1) 環A₀が式：

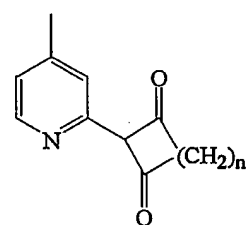


で示される基であるときは、置換もしくは非置換ベンゼン環又は置換もしくは非置換芳香族複素環であり、

2) 環A₀が式：



で示される基であるときは、式：



で示される基であり、

nは1～6の整数であり、

R³は、

15 (1) 環Aが置換ベンゼン環又は置換もしくは非置換芳香族複素環のときは、水素原子、式： $-(CH_2)_m-R^{31}$ で示される基又は式： $-CO-R^{32}$ で示される基であり、

(2) 環Aが非置換ベンゼン環のときは、式： $-(CH_2)_m-R^{31}$ で示される基又は式： $-CO-R^{32}$ で示される基であり、

20 R³¹は水素原子、アリール基、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、低級アル

コキシカルボニル基又は低級アルキルチオ基、

R^{32} はアリール基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又はアミノ低級アルキル基であり、

m は1～6の整数であり、

5 Q は環Aと結合する単結合手であり、

R^a 及び R^b は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ水素原子及びアシル基から選ばれる基を表す。]

で示される縮合多環式化合物又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

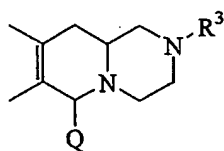
また、本発明は、上記化合物を有効成分としてなる医薬組成物又はPDE 4阻
10 害剤に関する。

本発明の目的化合物[I]がアリール基を有する場合において、当該アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等の如き炭素数6～14個の単環式、二環式又は三環式アリール基が挙げられる。このうち、フェニル基が好ましい。また、化合物[I]の R^a 及び R^b におけるアシル基としては、例えば、低級アルカノイル基があげられ、このうちアセチル基が好ましい。 n は1～6の整数であり、このうち2～4が好ましく、とりわけ3であることが好ましい。

環Aが置換又は非置換芳香族複素環である場合、該芳香族複素環としては、1～3個の窒素原子を含有する5～6員の単環式芳香族複素環が挙げられ、具体的
20 には、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環等が挙げられる。

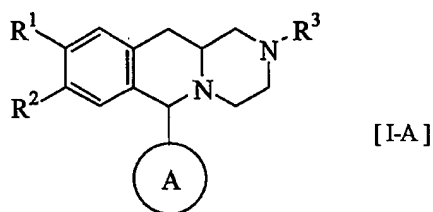
環Aが置換ベンゼン環又は置換芳香族複素環である場合、該ベンゼン環又は該芳香族複素環上の置換基としては、例えば、低級アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基等）、水酸基及びハロゲン原子（塩素原子、フッ素原子、臭素原子等）から選ばれる1～3個の置換基等が挙げられる。

25 本発明の目的化合物[I]のうち、好ましい化合物としては、環A₀が式：



で示される基である化合物、即ち、一般式[I-A]：

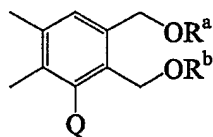
5



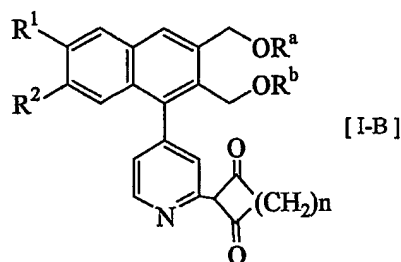
(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

で示されるピラジノイソキノリン化合物の如き縮合多環式化合物が挙げられる。
 この内、より好ましい化合物としては、一般式 [I-A] において、R¹及びR²が同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ低級アルコキシ基、環Aが低級アル
 コキシ基、水酸基及びハロゲン原子から選ばれる1～3個の基で置換されたベン
 5 ゼン環、R³が水素原子である化合物が挙げられる。また、化合物 [I-A] の
 内、更に好ましいものとしては、R¹及びR²が同一又は異なっているとしてもよく、
 それぞれメトキシ基及びエトキシ基から選ばれる基、環Aがイソプロピルオキシ
 10 基、水酸基及びハロゲン原子から選ばれる1～3個の基で置換されたベンゼン環、
 R³が水素原子である化合物が挙げられる。この内、とりわけ好ましい化合物と
 しては、6-[4-(イソプロピルオキシ)フェニル]-8,9-ジメトキシ-
 1,3,4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-b]
 イソキノリン又は6-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,3,
 15 4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-b]イソキノ
 リンが挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] のうち、他の好ましい化合物としては、環A₀が
 式：



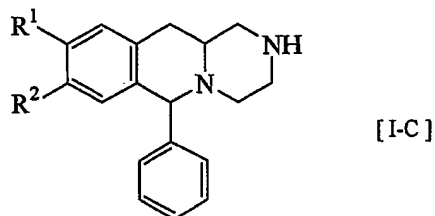
20 で示される基である化合物、即ち、一般式 [I-B] :



(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

- で示されるナフタレン化合物の如き縮合多環式化合物が挙げられる。この内、より好ましい化合物としては、一般式 [I-B] において、 R^1 及び R^2 が同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ低級アルコキシ基、 R_a 及び R_b が同一又は異なっているとしてもよく、それぞれアセチル基及び水素原子から選ばれる基であり、 n が 3 である化合物が挙げられる。化合物 [I-B] の内、更に好ましい化合物としては、例えば、 R^1 及び R^2 が同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ低級アルコキシ基、 R_a 及び R_b が水素原子であり、 n が 3 である化合物が挙げられる。
- このうち、とりわけ好ましい化合物としては、6, 7-ジメトキシ-1-[2-(1, 3-ジオキソシクロヘキサン-2-イル)ピリジン-4-イル]-2, 3-ビス(ヒドロキシメチル)ナフタレンが挙げられる。

また、本発明は、一般式 [I-C] :



- (R^1 及び R^2 は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を表す)
- で示されるピラジノイソキノリン化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる PDE 4 阻害剤をその範囲に含むものである。
- 上記化合物 [I-C] のうち、好ましい化合物としては、例えば、一般式 [I-C] において、 R^1 及び R^2 が同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ低級アルコキシ基である化合物があげられ、この内、より好ましい化合物としては、 R^1 及び R^2 が同一又は異なっているとしてもよく、それぞれメトキシ基及びエトキシ基

から選ばれる基である化合物が挙げられる。この内、とりわけ好ましい化合物としては、8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリンが挙げられる。

5 本発明の目的化合物 [I] は、 R^1 、 R^2 、 R^3 上の置換基及び／又は環A上の置換基ならびに1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン骨格上に不斉原子を有する場合、当該不斉原子に基づく複数の立体異性体（ジアステレオマー異性体、光学異性体）として存在するが、本発明はこれらのうちのいずれか1個の立体異性体又はその混合物のいずれをも含むものである。

10 本発明の目的化合物 [I]、化合物 [I-C] 又はそれらの薬理的に許容する塩は、PDE 4 に対して優れた阻害作用を有しており、PDE 4 が関与する各種の疾患の予防・治療に有用である。かかる疾患としては、各種の炎症性疾患、アレルギー疾患が挙げられ、より具体的には、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、
15 アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球増多症、乾癬、慢性関節リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、再灌流障害、慢性糸球体腎炎、エンドトキシンショック、成人呼吸窮迫症候群、骨関節炎などが挙げられる。また本発明にかかる化合物 [I]、化合物 [I-C] 又はそれらの薬理的に許容する塩は、優れた気管支収縮抑制作用を有していることから、気管支収縮抑制剤として
20 有用である。

なお、本件出願人は、PDE 4 阻害作用を有する化合物が、骨折治癒の促進や軟骨疾患（例えば変形性関節症等）の修復治療にも有用であることを見出して別途特許出願（特願2001-154064及び特願2001-154048）している。当該知見から、本発明にかかる化合物 [I]、化合物 [I-C] 又はその
25 薬理的に許容する塩は骨折治癒の促進や軟骨疾患（例えば変形性関節症等）の治療にも有用である。

また、本発明にかかる化合物 [I] 又は化合物 [I-C] は、PDE 4 を選択的に阻害することから、副作用も少ない。更に、本発明の目的化合物 [I] 又は化合物 [I-C] は低毒性であり、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

例えば、8，9－ジメトキシ－6－フェニル－1，3，4，6，11，11a－ヘキサヒドロ－2H－ピラジノ [1，2－b] イソキノリン 100 mg/kg をマウス BDF1 系、雄性、3 例) に単回皮下投与し、経過を 1 日観察したが、死亡例は認められなかった。

- 5 本発明にかかる化合物 [I] 又は化合物 [I－C] は、遊離の形でも、それらの薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、上記化合物がその分子内にカルボキシル基を有する場合には、当該化合物の薬理的に許容し得る塩としては、例えば、塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。
- 10

- 15 本発明にかかる化合物 [I]、化合物 [I－C] 又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

本発明の目的化合物 [I]、化合物 [I－C] 又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

- 20 本発明の目的化合物 [I]、化合物 [I－C] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、注射剤とする場合、通常、1 日当り約 0.01～10 mg/kg、とりわけ約 0.03～3 mg/kg 程度が好ましく、経口剤とする場合、通常、1 日当り約 0.1～30 mg/kg、とりわけ約 0.3～10 mg/kg 程度が好ましい。

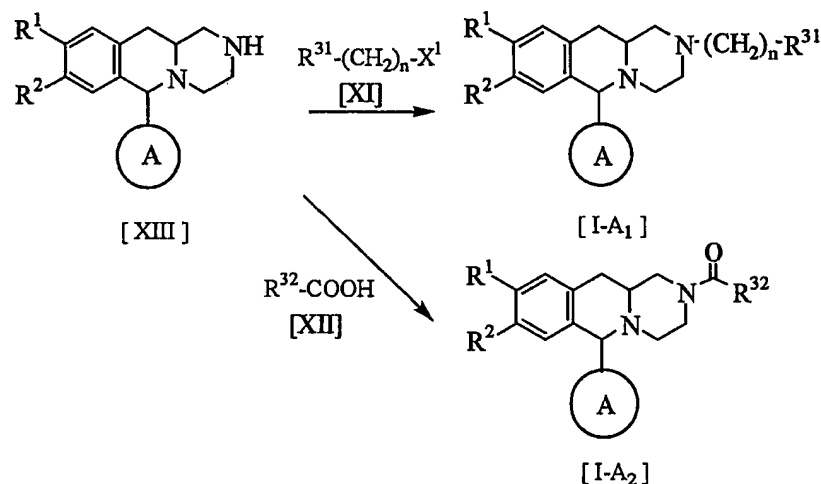
- 25 発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物 [I] 又は化合物 [I－C] は、例えば、以下の如くして製造することができる。

[ピラジノイソキノリン化合物 [I－A] の製法]

本発明にかかる縮合多環式化合物 [I] のうち、ピラジノイソキノリン化合物

[I-A]、即ち、一般式[I]において、 R^3 が式： $-(CH_2)_m-R^{31}$ で示される基である化合物（化合物[I-A₁]）又は式： $-CO-R^{32}$ で示される基である化合物（化合物[I-A₂]）は、例えば、下記反応スキームに従って製造することができる。



（上記反応スキーム中、 X^1 はハロゲン原子の如き脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する）

上記本発明の目的化合物[I-A]の内、 R^3 が式： $-(CH_2)_m-R^{31}$ で示される基である化合物（化合物[I-A₁]）は、化合物[X I I I]と化合物[X I]とを反応させることにより製造することができる。当該反応は、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム等）の存在下で実施することができる。塩基の使用量は、化合物[X I I I]又は化合物[X I]に対して1当量～3当量、好ましくは1.2当量～1.5当量とすることができる。本反応は -10°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 30°C で実施することができる。

更に、本発明の目的化合物[I-A]の内、 R^3 が式： $-CO-R^{32}$ で示される基である化合物（化合物[I-A₂]）は、化合物[X I I I]と化合物[X I I]とを反応させることにより製造することができる。化合物[X I I I]と化合物[X I I]から化合物[I-A₂]を製造する反応は、慣用の縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物等）の存在下で実施することができる。

縮合剤の使用量は、化合物 [X I I I] 又は化合物 [X I I] に対して1当量～5当量、好ましくは1.1当量～1.5当量とすることができる。本反応は-10℃～100℃、とりわけ0℃～30℃で実施することができる。

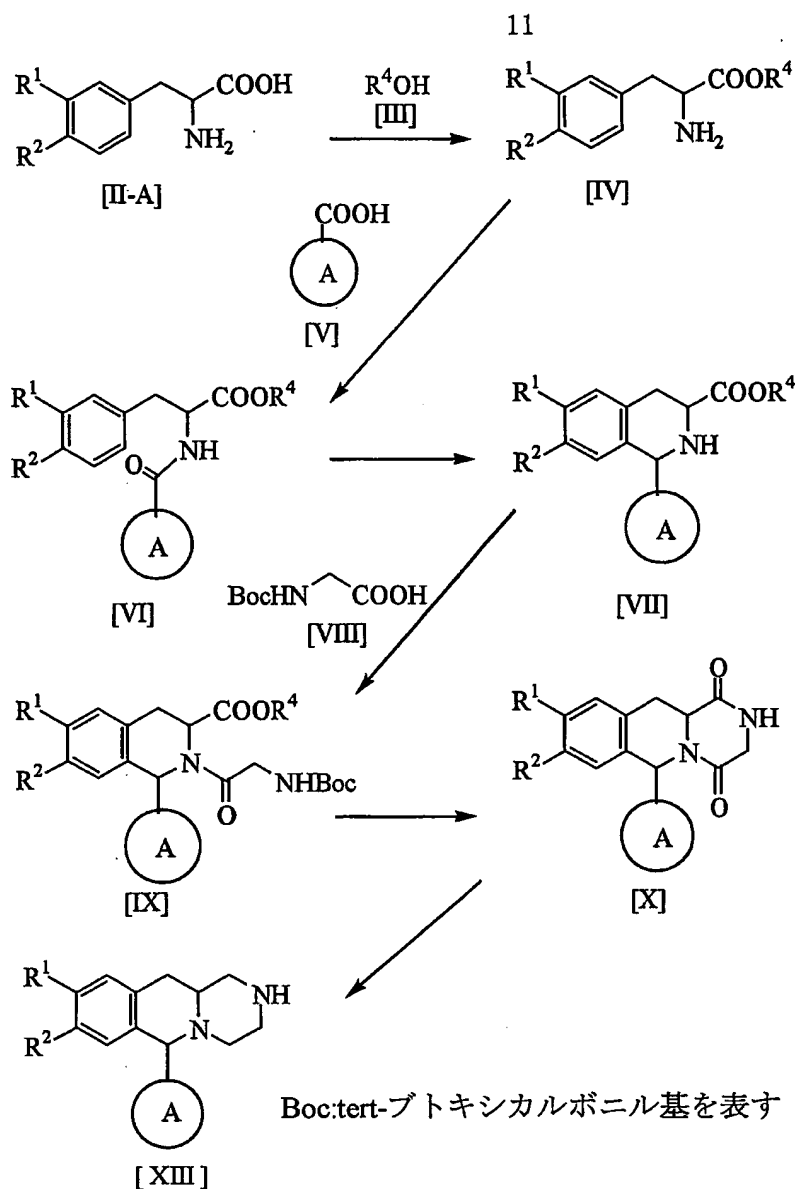
5 また、化合物 [I-A₂] は、化合物 [X I I] をハロゲン化剤（例えば、塩化チオニル、塩化オキザリル等）で処理して対応酸ハライドに変換した後、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、当該酸ハライドと化合物 [X I I I] とを反応させることにより製することもできる。

10 ハロゲン化剤の使用量は、化合物 [X I I] に対して1当量～3当量、好ましくは1.1当量～1.5当量とすることができる。塩基の使用量は、上記酸ハライド又は化合物 [X I I I] に対して1当量～4当量、好ましくは1.1当量～1.5当量とすることができる。本反応は-20℃～40℃、とりわけ0℃～30℃で好適に進行する。

15 更にまた、化合物 [I-A₂] は、化合物 [X I I] を活性化剤（例えば、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸エチル等）及び塩基（例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等）で処理して対応混合酸無水物に変換した後、該混酸無水物と化合物 [X I I I] とを反応させることにより製することもできる。

20 活性化剤の使用量は、化合物 [X I I] に対して1当量～4当量、好ましくは1.1当量～1.5当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [X I I] に対して1当量～4当量、好ましくは1.1当量～1.5当量とすることができる。本反応は-50℃～50℃、とりわけ-20℃～30℃で好適に進行する。

目的化合物 [I-A] の製造のための中間体化合物 [X I I I] は、例えば、下記反応スキームに従って製造することができる。



(上記反応スキーム中、 R^4 は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

化合物 [II-A] から化合物 [IV] を製造する反応は、慣用のエステル化反応 (例えば、エタノール/塩化アセチル、エタノール/塩化チオニル、エタノール/塩化水素等の存在下) を用いて実施することができる。

化合物 [IV] と化合物 [V] から化合物 [VI] を製造する反応は、慣用の縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物等) を用いて実施することができる。

化合物 [V I] から化合物 [V I I] を製造する反応は、例えば、オキシ塩化リン、五塩化リン等を用いて縮合した後、慣用の還元剤（例えば、酸化白金／水素、パラジウム（炭素）／水素等）の存在下で実施することができる。

5 化合物 [V I I] と化合物 [V I I I] から化合物 [I X] を製造する反応は、慣用の縮合剤（例えば、カルボニルジイミダゾール等）を用いて実施することができる。また、化合物 [I X] は、化合物 [V I I I] を活性化剤（例えば、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸エチル等）及び塩基（例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等）で処理して混合酸無水物に変換後、該混合酸無水物と化合物 [V I I] とを反応させて製することもできる。

10 化合物 [I X] を分子内閉環させて化合物 [X] を製造する反応は、化合物 [I X] を酸（例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸等）処理後、加熱することにより実施することができる。

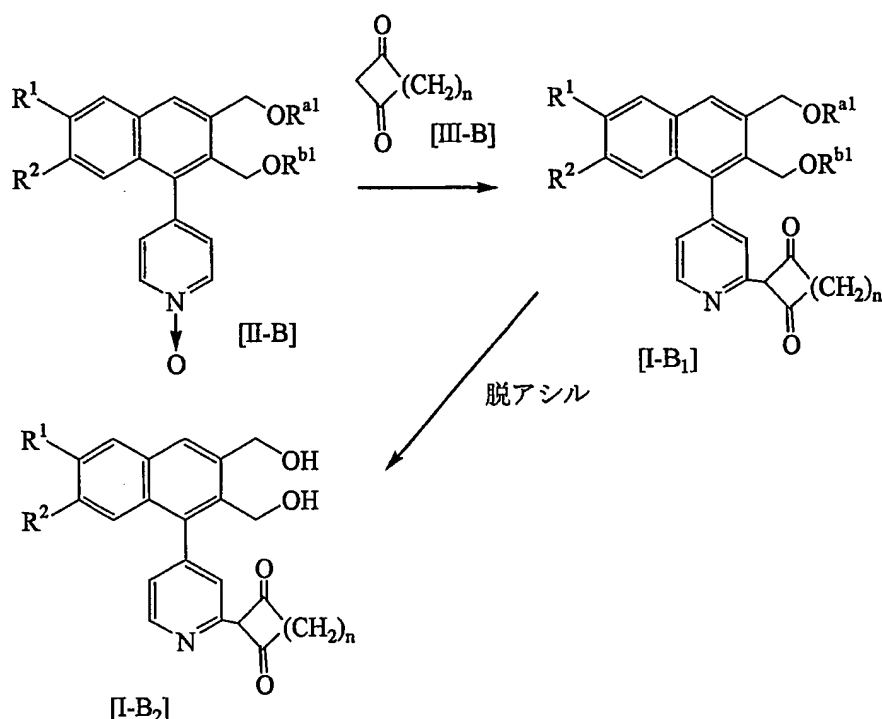
15 化合物 [X] を還元して化合物 [X I I I] を製造する反応は、適当な還元剤（例えば、ボラン・ジメチルスルフィド錯体、水素化リチウムアルミニウム、ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムヒドリド等）の存在下で実施することができる。

ここで、式 [X I I I] の化合物のうち、環 A が置換ベンゼン環又は置換もしくは非置換芳香族複素環である化合物（化合物 [I-A₃]

20 [ナフタレン化合物 [I-B] の製法]

本発明の目的化合物 [I] のうち、ナフタレン化合物 [I-B] は、例えば、下記反応スキームに従って製造することができる。

13



(式中、R^{a1}及びR^{b1}は同一又は異なってもよく、それぞれアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

本願の目的化合物の内、式[I-B]においてR^a及びR^bがアシル基である化合物 (化合物[I-B₁]) は、化合物[I I-B]を化合物[I I I-B]と反応させることにより製造することができる。本反応は脱水剤 (例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等) の存在下、加温～加熱下で実施することができる。

本願の目的化合物のうち、式[I-B]においてR^a及びR^bが水素原子である化合物 (化合物[I-B₂]) は、化合物[I-B₁]を通常の脱アシル反応に付すことにより製造することができる。例えば、当該脱アシル反応は、適当な求核剤 (例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等) の存在下で実施することができる。求核剤の使用量は、化合物[I-B₁]に対して1当量～4当量、好ましくは1.2当量～2当量とすることができる。本反応は、氷冷下～室温で実施することができ、とりわけ5℃～20℃で好適に進行する。

なお、化合物[I-B]の製造のための中間体化合物[I I-B]は、特開平5-229987号記載の方法に準じて製造することができる。

<ピラジノイソキノリン化合物 [I-C] の製法>

本発明にかかるピラジノイソキノリン化合物 [I-C] は、前記化合物 [I-A] の場合と同様に、例えば、一般式 [V] において、環Aが非置換ベンゼン環である対応原料化合物と化合物 [I-V] とを用いて製することができる。

- 5 上記本発明にかかる化合物 [I] 及び化合物 [I-C] は、上述の如くして得られる化合物の R^1 、 R^2 、 R^3 上の置換基及び／又は環A上の置換基を、更に目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよい。例えば、一般式 [I] (又は化合物 [I-C]) における R^1 及び／又は R^2 が
- 10 低級アルコキシ基である目的化合物 [I] は、 R^1 及び／又は R^2 が水酸基である対応化合物 [I] と低級アルキル化剤 (例えば、ジメチル硫酸、ハロゲン化メチル等) とを塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド等) の存在下で反応させることにより製することもできる。

- 15 低級アルキル化剤の使用量は、化合物 [I] (又は化合物 [I-C]) に対して1当量～8当量、好ましくは1.2当量～2.2当量とすることができる。本反応は0℃～50℃、とりわけ10℃～40℃で好適に進行する。

- 上述の如くして得られる化合物 [I] 或いは化合物 [I-C] は、所望により、本技術分野における慣用の方法に従って、薬理的に許容しうる塩に変換することができる。
- 20

- 上記本発明にかかる化合物 [I] 又は化合物 [I-C] を製造するに際し、各原料又は中間体化合物は、上記説明又は化学反応式に示したものだけでなく、反応に悪影響がない限り、塩又は反応性誘導体の形で用いることもできる。このような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等の金属との塩、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基との塩、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩が挙げられる。
- 25

更に、化合物 [I]、化合物 [I-C] 及び原料化合物の製造に際し、原料化合物ないし各中間体が官能基を有する場合、上記で示した以外にも合成化学の常法により各官能基に適切な保護基を導入し、また、必要が無くなれば当該保護基を適宜除去してもよい。

- 5 上記各反応は、必要に応じて、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。当該溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されず、例えば、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド (HMP A)、ヘキサメチルホスホラストリアミド (HMP T)、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、低級アルコール (メタノール、エタノール、イソプロパノール等)、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、
10 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、酢酸、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、水又はそれらの混合溶媒を適宜選択して用いることができる。

- 15 本発明において、低級アルキル基としては、炭素数 1~6 の直鎖又は分岐鎖アルキル基があげられ、とりわけ炭素数 1~4 のアルキル基が好ましい。低級アルコキシ基としては、炭素数 1~6 のアルコキシ基が挙げられ、とりわけ炭素数 1~4 のアルコキシ基が好ましい。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アシル基としては、低級アルカノイル基が挙げられ、低級アルカノイル基としては、炭素数 1~6、とりわけ炭素数 2~4 の直鎖又は分岐のものが挙げられる。低級アルコールとしては、炭素数 1~6 個のアルコール (例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等) が挙げられる。

25 実施例

 上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物 [I] の具体例 (実施例) を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

 実施例 1

- (1) 2-アミノ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパン酸 98.6

g をギ酸 900 ml に溶解し、これに無水酢酸 300 ml を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮した後、残渣に蒸留水を加え、再び減圧濃縮する。残渣を蒸留水 150 ml に溶解し、氷冷下で 10M 水酸化ナトリウム水溶液 150 ml 及びジメチル硫酸 95 ml を加える。更に、ジメチル硫酸 285 ml を 30 分毎 3 回に分けて加え、その間 10M 水酸化ナトリウム水溶液 290 ml を滴下し、反応温度を 40℃ 以下、pH を 5 乃至 9 に維持する。室温で終夜攪拌後、10M 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え室温で 30 分攪拌する。硫酸で pH 2 にした後、酢酸エチルを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノール 1300 ml に懸濁し、氷冷下アセチルクロリド 280 ml を滴下し、室温で 3 日攪拌する。溶媒を減圧留去した後、残渣に塩化メチレンを加え、有機層を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン酸エチル 111 g を油状物として得る。

MS (m/z) : 253 (M⁺)

(2) 上記 (1) で得られる化合物 111 g とトリエチルアミン 73.6 ml を塩化メチレン 300 ml に溶解し、氷冷下でベンゾイルクロリド 51.1 ml を滴下する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。析出した結晶をジエチルエーテルで濾取して、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(フェニルカルボニルアミノ)プロパン酸エチル 144 g を得る。融点：82-83℃。MS (m/z) : 357 (M⁺)

(3) 上記 (2) で得られる化合物 71.5 g をオキシ塩化リン 200 ml に溶解し、一晚加熱還流する。オキシ塩化リンを留去後、残渣を塩化メチレンで希釈する。炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノールに溶解し、濃塩酸 20 ml を加え、減圧濃縮する。残渣をメタノール 200 ml に溶解し、二酸化白金 1 g を加え、水素加圧下 (3 気圧)、室温で 4 時間攪拌する。不溶物を濾去後、減圧濃縮する。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。析出した結晶を濾取して、6,7-ジメトキシ-1-

フェニル-3-エトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン54. 4 gを得る。融点: 215-217°C (分解)。MS (m/z): 341 (M⁺)

5 (4) 2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]酢酸21. 6 gをテトラヒドロフラン75 mlに溶解し、-20°Cでトリエチルアミン18. 7 ml、クロロギ酸イソブチル17. 4 mlを滴下し、-10°Cで5分攪拌する。これに上記(3)で得られる化合物38. 2 gをテトラヒドロフラン110 mlに懸濁したものを滴下し、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。ジエチルエーテルで結晶化後、濾取して、2-
10 {2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]アセチル}-6, 7-ジメトキシ-1-フェニル-3-エトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン31. 7 gを得る。融点: 166-167°C。MS (m/z): 498 (M⁺)

15 (5) 氷冷下、上記(4)で得られる化合物31. 7 gにトリフルオロ酢酸60 mlを加え、1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムに溶解し、トリエチルアミンで中和する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をトルエン350 mlに溶解し、3時間加熱還流する。溶媒を留去後、析出物をジエチルエーテルで濾取して、8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[1, 2-b]イソキノリン-1, 4-ジオン20. 6 gを得る。融点: 265-267°C
20 MS (m/z): 352 (M⁺)

(6) 窒素雰囲気下、ボラン・ジメチルスルフィド錯体22. 7 mlを氷冷し、
25 これに上記(5)で得られる化合物20 gをテトラヒドロフラン500 mlに溶解したものを滴下する。一晩加熱還流後、6M塩酸50 mlを加え、溶媒を留去する。残渣をクロロホルムで希釈して、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム: メタノール(9: 1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、

得られた結晶をクロロホルム-メタノールの混合溶媒に溶解する。これに4M塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、溶媒を留去する。析出物をエタノールで濾取して、8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩7.6gを得る。融点: 220-224°C (分解)

MS (m/z) : 324 (M⁺)

(7) 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩 (実施例1

(6) で得られる化合物) 2gをN, N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、炭酸カリウム2.8g、ベンジルブロミド0.7mlを加え、室温で3時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた析出物1.2gをクロロホルムに溶解し、これに4M塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、溶媒を留去する。エタノールで再結晶して、8, 9-ジメトキシ-2-ベンジル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩1.2gを得る。融点: 198-203°C (分解)

MS (m/z) : 414 (M⁺)

実施例2

(1) 2-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸エチル (実施例1 (1) で得られる化合物) 15.2g、4-イソプロピルオキシ安息香酸10.8g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物9.2gを塩化メチレン120mlに溶解し、氷冷下で1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド12.4gを加え、室温で一晩攪拌する。不溶物を濾去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。析出した結晶をジエチルエーテルで濾取して、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-{[4-(イソプロピルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ}プロパン酸エチル24.2gを得る。融点: 126-128°C。MS (m/z) : 415 (M⁺)

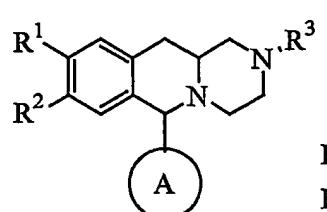
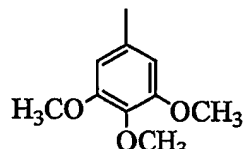
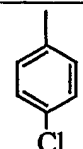
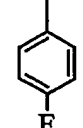
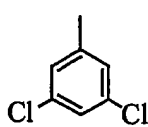
(2) 上記 (1) で得られる化合物を実施例 1 (3) ~ (6) と同様に処理することにより、6-[4-(イソプロポキシ)フェニル]-8,9-ジメトキシ-1,3,4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-b]イソキノリン・2塩酸塩 1 g を得る。融点: 180-185°C (分解)。MS (m/z) : 382 (M⁺)

実施例 3-8

対応原料化合物を実施例 1 (1) ~ (6) あるいは実施例 2 と同様に処理することにより、第 1 表記載の化合物を得る。

10

第 1 表

<div style="text-align: center;">  <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 20px;"> $R^1 = \text{CH}_3\text{O}-$ $R^2 = \text{CH}_3\text{O}-$ </div> </div>			
実施例番号	R ³	環 A	物理恒数等
3**	H		融点: 201-203°C (分解)
4**	H		融点: 209-211°C (分解)
5**	H		融点: 232-235°C (分解)
6**	H		融点: >250°C

20

7 **	H		融点 : 178-183°C (分解)
8 **	H		融点 : 228-233°C (分解)

** : 2 塩酸塩

実施例 9 - 1 1

対応原料化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、第 2 表記載の化合物を得る。

5

第 2 表

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-left: 20px;"> $R^1 = \text{CH}_3\text{O}-$ $R^2 = \text{CH}_3\text{O}-$ </div> </div>			
実施例番号	R ³	環 A	物理恒数等
9 **	-CH ₂ CH ₃		融点 : 234-239°C (分解)
1 0 **	-CH ₃		融点 : 253-258°C (分解)
1 1 **			融点 : 242-246°C (分解)

** : 2 塩酸塩

実施例 12

8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン (実施例 1 (6) で得られる化合物) 3.2 g を塩化メチレン 20 ml に溶解し、クロロメチルメチルスルフィド 8.4 ml、トリエチルアミン 3.5 ml、4-(ジメチルアミノ) ピリジン 61 mg を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム：酢酸エチル (9 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた析出物 115 mg をクロロホルムに溶解し、これに 4M 塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、溶媒を留去する。エタノールで再結晶して、8, 9-ジメトキシ-2-(メチルチオメチル)-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2 塩酸塩 60 mg を得る。融点：217-220℃ (分解)
MS (m/z) : 384 (M⁺)

15 実施例 13

(1) 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン (実施例 1 (6) で得られる化合物) 1.6 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.8 g、プロモ酢酸メチル 0.5 ml を加え、室温で一晩攪拌する。
20 反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム：酢酸エチル (9 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
8, 9-ジメトキシ-2-メトキシカルボニルメチル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン 940 mg を得る。融点：110-113℃。MS (m/z) : 396 (M⁺)
25

(2) 上記 (1) で得られる化合物 920 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、2M 水酸化ナトリウム水溶液 1.3 ml を加え、室温で 3 時間攪拌する。
2M 塩酸で中和し、溶媒を留去する。残渣をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた析出物 639 mg をクロロホルムに溶解し、これに 4M塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、溶媒を留去する。エタノールで再結晶して、8, 9-ジメトキシ-2-カルボキシメチル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩 550 mg を得る。融点: 214-217°C (分解)

MS (m/z) : 382 (M⁺)

実施例 14

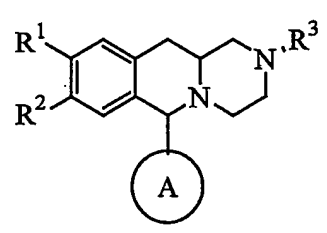
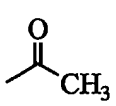
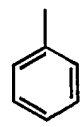
8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン (実施例 1 (6) で得られる化合物) 1.6 g を塩化メチレン 10 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.8 ml、ベンゾイルクロリド 0.6 ml を加え、30分攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム: 酢酸エチル (9:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、これに 4M塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、溶媒を留去する。酢酸エチルで結晶化、濾取して、8, 9-ジメトキシ-2-ベンゾイル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・塩酸塩 656 mg を得る。融点: 229-233°C (分解)

MS (m/z) : 428 (M⁺)

実施例 15

対応原料化合物を実施例 14 と同様に処理することにより、第 3 表記載の化合物を得る。

第3表

 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 20px;"> $R^1 = \text{CH}_3\text{O}-$ $R^2 = \text{CH}_3\text{O}-$ </div>			
実施例番号	R ³	環A	物理恒数等
15*			融点：187-192℃ (分解)

*: 1 塩酸塩

実施例 16

- 5 (1) 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン (実施例 1 (6) で得られる化合物) 1.6 g を塩化メチレン 10 ml に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.8 ml、ベンジルオキシアセチルクロリド 0.8 ml を加え、30分
- 10 攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム：酢酸エチル (9 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、8, 9-ジメトキシ-2-ベンジルオキシアセチル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン 1.1 g を得る。融点：100-103℃

15 MS (m/z) : 472 (M⁺)

- (2) 上記 (1) で得られる化合物 1.1 g にチオアニソール 274 μl、トリフルオロ酢酸 20 ml を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム：アセトン
- 20 (9 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、

得られた残渣 447 mg をクロロホルムに溶解し、これに 4 M 塩酸／酢酸エチル溶液を加えた後、溶媒を留去する。エタノールで再結晶して、8, 9-ジメトキシ-2-ヒドロキシアセチル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・塩酸塩 309 mg

5 得る。融点：210-214℃ (分解)

MS (m/z) : 382 (M⁺)

実施例 17

(1) 2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]酢酸 1 g をテトラヒドロフラン 4 ml に溶解し、-20℃でトリエチルアミン 0.8 ml、クロロギ酸イソブチル 0.8 ml を滴下し、-10℃で 5 分攪拌する。これに 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン (実施例 1 (6) で得られる化合物) 1.6 g を塩化メチレン 15 ml に溶解したものを滴下し、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮後、塩化メチレンで抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で

10 洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム：酢酸エチル (4 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、8, 9-ジメトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノアセチル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン 872 mg を得る。融点：81-84℃。MS (m/z) : 481 (M⁺)

15 20

(2) 上記 (1) で得られる化合物 241 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。これに 4 M 塩酸／酢酸エチル溶液を加え、反応液を減圧濃縮する。残渣にトルエンを加え、再び減圧濃縮する。得られた残渣をエタノール-酢酸エチルで再結晶し、8, 9-ジメトキシ-2-アミノアセチル-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩 190 mg を得る。融点：228-233℃ (分解)

25

MS (m/z) : 381 (M⁺)

実施例 18

6, 7-ジメトキシ-1-(1-オキシピリジン-4-イル)-2, 3-ビス
(アセトキシメチル) ナフタレン 2. 23 g を無水酢酸 5 ml に懸濁し、氷冷下、
1, 3-シクロヘキサジオン 0. 71 g を加え、室温で終夜攪拌後、90℃で
6時間反応する。茶褐色反応液を室温に戻し、減圧下濃縮する。残渣に炭酸水素
5 ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄、硫酸
マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開溶媒；クロロホルム：アセトン＝10：1) で精製し、粗成生物 1. 0 g
を得る。さらに、クロマトロン (展開溶媒；クロロホルム：アセトン＝10：
1) で精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、6, 7-ジメトキシ
10 -1-[2-(1, 3-ジオキソシクロヘキサノン-2-イル) ピリジン-4-イル]
-2, 3-ビス (アセトキシメチル) ナフタレン 580 mg を得る。融点：
210-213℃

実施例 19

実施例 18 で得られる化合物 440 mg をメタノール 3 ml に懸濁し、氷冷下、
15 ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液) 0. 495 ml を加える。室温
で30分攪拌した後 (一度溶液になった後、結晶が析出する)、反応液を氷冷し、
1M塩酸を加え pH 4 に調整する。析出した結晶をろ取し、水洗することにより、
6, 7-ジメトキシ-1-[2-(1, 3-ジオキソシクロヘキサノン-2-イル)
ピリジン-4-イル]-2, 3-ビス (ヒドロキシメチル) ナフタレン 32
20 0 mg を得る。融点：> 220℃

実験例

実験例 1 [PDE 4 阻害作用]

(PDE 4 部分精製標品の調製)

ハートレイ (Hartley) 系雄性モルモットより摘出した肺のホモジネー
25 トを遠心分離して得られた上清を陰イオン交換カラムクロマトグラフィーにて分
画し、以下 1. ～4. の条件を満たす画分を混合して、ホスホジエステラーゼ 4
の部分精製標品とした。

1. cAMP を選択的に水解すること。

2. その cAMP 水解活性が cGMP による影響を受けないこと。

3. PDE 3 選択的阻害薬である CI-930 で阻害されないこと。

4. PDE 4 選択的阻害薬である ロリプラム (Rolipram) により強く阻害されること。

(PDE 4 活性の測定)

- 5 トンプソンらの方法 (アドバンシズ・イン・サイクリック・ヌクレオチド・リサーチ [Advances in Cyclic Nucleotide Research]、10 巻、ラベン・プレス、ニューヨーク、69~92 頁、1979 年) を一部改変し、以下のように行った。まず、50mM Tris-HCl (pH 8.0) で全基質の約 10% を加水分解するように希釈した PDE 4 部分精製標品 100 μ l をガラス試験管に加えた。反応用緩衝溶液 (50mM Tris-HCl、pH 8.0、12.5mM MgCl₂、10mM 2-メルカプトエタノール) を 200 μ l 加えた後、ジメチルスルホキシドに溶解した検体化合物 (後記化合物) (100 倍濃度) を 5 μ l 加えた。30°C で 5 分間プレインキュベートした後、2.5 μ M [3H] cAMP (3.7 kBq/200 μ l) を 200 μ l 加え、反応を開始した (終濃度 50mM Tris-HCl、pH 8.0、5mM MgCl₂、4mM 2-メルカプトエタノール)。30°C で 30 分間の反応後、試験管を沸騰水浴中に移し、反応を停止した。90 秒後、試験管を氷水浴中に移し、反応液の温度を下げた。30°C、5 分間のプレインキュベートの後、1mg/ml ヘビ毒水溶液 100 μ l を添加し、30°C で 30 分間反応させた。メタノール 500 μ l を添加することにより反応を停止させた後、ダウエックス樹脂 (商品名: Dowex 1x8、シグマ社製) 200 μ l を予め加えておいたカラムに反応液 1ml を供した。続いてメタノール 1ml を加えることにより、ダウエックス樹脂を洗浄した。反応液のカラム通過液と洗浄液とを合し、その放射活性を測定した。
- 25 酵素標品を加えずに緩衝溶液のみを加えたものをブランク、酵素標品を加えるが検体溶液の代わりにジメチルスルホキシドのみを加えたものをコントロールとし、各検体のコントロールに対する阻害率を計算した。各検体の IC₅₀ 値の計算は、3 点以上の濃度における阻害率を求め、4-パラメータロジスティックエクイション (4-parameter logistic equation)

に回帰することにより行った。

(検体)

検体化合物A:

5 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン。

検体化合物B:

8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩

検体化合物C:

10 (6S, 11aS)-8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩

(結果)

検体化合物のPDE 4阻害活性 (IC_{50}) はいずれも $0.004 \mu M$ であった。

15 実験例2 (抗原誘発気管支収縮抑制作用)

(手順)

ハートレイ (Hartley) 系雄性モルモット ($n=2$) をウサギ抗卵白アルブミン抗血清 ($0.25 mL/kg$ 体重, i. v.) により受動感作した。翌日、 α -クロラロース ($120 mg/kg$, i. v.) で麻酔し、気管カニユーレ挿入後、人工呼吸下でガラミン トリエチオダイド ($5 mg/kg$, i. v.) により不動化した。検体化合物 (8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2塩酸塩) ($1 mg/kg$) は、抗原 (卵白アルブミン; $30 \mu g/kg$, i. v.) 投与の2分前に静脈内投与した。検体化合物の気管に及ぼす作用 (気管支収縮抑制作用) は、Konzett-Roessler法 [ナウニン-シュミーデベルグス・アルヒーフ・ヒュアー・エクスペリメンテレ・パソロジー・ウント・ファーマコロジー (Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie)、195巻、71頁、1940年] により求

20

25

めた。なお、抗原のみを投与した群 ($n=2$) をコントロールとした。

(結果)

検体化合物の気管支収縮抑制作用 (抗原投与による気管支収縮に対する抑制率) は 84% であった。

5 製造例

製造例 1

(1) 2-アミノ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパン酸 98.6 g をギ酸 900 ml に溶解し、これに無水酢酸 300 ml を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮した後、残渣に蒸留水を加え、再び減圧濃縮する。
10 残渣を蒸留水 150 ml に溶解し、氷冷下で 10M 水酸化ナトリウム水溶液 150 ml 及びジメチル硫酸 95 ml を加える。更に、ジメチル硫酸 285 ml を 30 分毎 3 回に分けて加え、その間 10M 水酸化ナトリウム水溶液 290 ml を滴下し、反応温度を 40℃ 以下、pH を 5-9 の間に保つ。室温で終夜攪拌した後、
15 10M 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加え室温で 30 分攪拌する。硫酸で pH 2 にした後、酢酸エチルを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノール 1300 ml に懸濁し、氷冷下アセチルクロリド 280 ml を滴下して加え、室温で 3 日攪拌する。溶媒を減圧留去した後、塩化メチレンを加え、有機層を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロパン酸エチル
20 111 g を油状物として得る。

MS (m/z) : 253 (M^+)

(2) 上記 (1) で得られる化合物 111 g とトリエチルアミン 73.6 ml を塩化メチレン 300 ml に溶解し、氷冷下でベンゾイルクロリド 51.1 ml を滴下する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、
25 硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。析出した結晶をジエチルエーテルで濾取して、3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(フェニルカルボニルアミノ) プロパン酸エチル 144 g を得る。融点: 82-83℃

MS (m/z) : 357 (M^+)

(3) 上記 (2) で得られる化合物 71.5 g をオキシ塩化リン 200 ml に溶

- 解し、一晚加熱還流する。オキシ塩化リンを留去後、残渣を塩化メチレンで希釈する。炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエタノールに溶解し、濃塩酸20mlを加え、減圧濃縮する。残渣をメタノール200mlに溶解し、二酸化白金1gを加え、水素加圧下(3気圧)、室温で4時間攪拌する。不溶物を濾去後、減圧濃縮する。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。析出した結晶を濾取して、6, 7-ジメトキシ-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチル54.4gを得る。融点: 215-217°C (分解)
- MS (m/z) : 341 (M⁺)
- (4) 2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]酢酸21.6gをテトラヒドロフラン75mlに溶解し、-20°Cでトリエチルアミン18.7ml、クロロギ酸イソブチル17.4mlを滴下し、-10°Cで5分攪拌する。これに上記(3)で得られる化合物38.2gをテトラヒドロフラン110mlに懸濁したもの滴下し、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。ジエチルエーテルで結晶化後、濾取して、2-{2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]アセチル}-6, 7-ジメトキシ-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチルを31.7g得る。融点: 166-167°C
- MS (m/z) : 498 (M⁺)
- (5) 氷冷下、上記(4)で得られる化合物31.7gにトリフルオロ酢酸60mlを加え、1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムに溶解し、トリエチルアミンで中和する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をトルエン350mlに溶解し、3時間加熱還流する。溶媒を留去後、析出物をジエチルエーテルで濾取して、8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-2, 3, 11, 11a-テトラヒドロ-6H-ピラジノ[1, 2-b]イソキノリン-1, 4-ジオン20.6gを得る。融点: 265-267°C

MS (m/z) : 352 (M^+)。

- (6) 窒素雰囲気下、ボラン・ジメチルスルフィド錯体 22.7 ml を氷冷し、これに上記 (5) で得られる化合物 20 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解したものを滴下する。一晚加熱還流後、6 M 塩酸 50 ml を加え、溶媒を留去する。残渣をクロロホルムで希釈して、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残渣をクロロホルム：メタノール (9 : 1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた結晶をクロロホルム－メタノールの混合溶媒に溶解する。これに 4 M 塩酸／酢酸エチル溶液を加えた後、溶媒を留去する。析出物をエタノールで濾取して、8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2 塩酸塩 7.6 g を得る。融点：220-224°C (分解)

MS (m/z) : 324 (M^+)

製造例 2

- (2S)-2-アミノ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパン酸 (L-DOPA) を用い、以降製造例 1 と同様の操作を行うことにより、(6S, 11aS)-8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン・2 塩酸塩を得る。融点：225-229°C (分解)
- MS (m/z) : 324 (M^+)

産業上の利用可能性

- 本発明にかかる縮合多環式化合物 [I]、化合物 [I-C] 又はそれらの薬理的に許容しうる塩は、PDE 4 に対して優れた阻害作用を有しており、PDE 4 が関与する各種の疾患（喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球増多症、乾癬、慢性関節リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、再灌流障害、慢性糸球体腎炎、エンドトキシンショック、成人呼吸窮迫症候群、骨関節炎などの各種の炎症性疾患、アレルギー疾患）の予防・治療に有

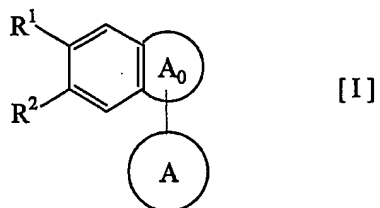
用である。

また本発明の有効成分である化合物[I]、化合物[I-C]又はそれらの薬理的に許容しうる塩は、優れた気管支収縮抑制作用を有していることから、気管支収縮抑制剤として有用である。

- 5 更に、本発明にかかる化合物[I]、化合物[I-C]又はそれらの薬理的に許容しうる塩は骨折治癒の促進や軟骨疾患（例えば変性性関節症）の修復治療としても有用である。

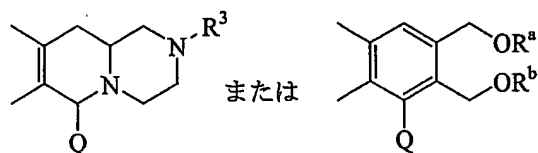
請求の範囲

1. 一般式 [I] :



5 〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なっているとしてもよく、それぞれ水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる基、

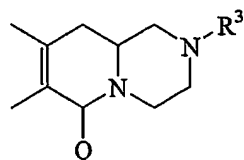
環 A_0 は式 :



で示される基であり、

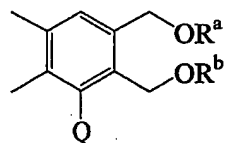
環 A は、

10 1) 環 A_0 が式 :



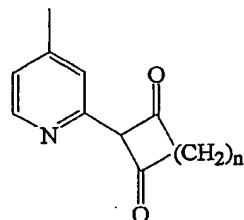
で示される基であるときは、置換もしくは非置換ベンゼン環又は置換もしくは非置換芳香族複素環であり、

2) 環 A_0 が式 :



15

で示される基であるときは、式 :



で示される基であり、

n は 1 ～ 6 の整数であり、

R³は、

- 5 (1) 環Aが置換ベンゼン環又は置換もしくは非置換芳香族複素環のときは、水素原子、式： $-(CH_2)_m-R^{31}$ で示される基又は式： $-CO-R^{32}$ で示される基であり、

(2) 環Aが非置換ベンゼン環のときは、式： $-(CH_2)_m-R^{31}$ で示される基又は式： $-CO-R^{32}$ で示される基であり、

- 10 R³¹は水素原子、アリール基、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基又は低級アルキルチオ基、

R³²はアリール基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又はアミノ低級アルキル基、

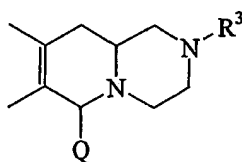
m は 1 ～ 6 の整数、

Q は環Aと結合する単結合手、

- 15 R^a及びR^bは同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子及びアシル基から選ばれる基を表す。]

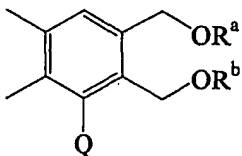
で示される縮合多環式化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

2. 環A₀が式：



- 20 で示される基である、請求項1記載の化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

3. 環A₀が式：



で示される基である、請求項1記載の化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

4. R¹及びR²が同一又は異なってもよく、それぞれ低級アルコキシ基、
25 環Aが低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子から選ばれる1～3個の基で

置換されたベンゼン環、 R^3 が水素原子である、請求項2記載の化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

5 5. R^1 及び R^2 がメトキシ基、環Aがイソプロピルオキシ基、水酸基及びハロゲン原子から選ばれる1～3個の基で置換されたベンゼン環、 R^3 が水素原子である、請求項2記載の化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

6. R^1 及び R^2 が同一又は異なってもよく、それぞれ低級アルコキシ基、 R^a 及び R^b が同一又は異なってもよく、それぞれアセチル基及び水素原子から選ばれる基、 n が3である、請求項3記載の化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

10 7. R^1 及び R^2 が同一又は異なってもよく、それぞれ低級アルコキシ基、 R^a 及び R^b が水素原子、 n が3である、請求項3記載の化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

15 8. 6-[4-(イソプロピルオキシ)フェニル]-8,9-ジメトキシ-1,3,4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-b]イソキノリン又はその薬理的に許容し得る塩。

9. 6-(4-フルオロフェニル)-8,9-ジメトキシ-1,3,4,6,11,11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-b]イソキノリン又はその薬理的に許容し得る塩。

20 10. 6,7-ジメトキシ-1-[2-(1,3-ジオキソシクロヘキサネ-2-イル)ピリジン-4-イル]-2,3-ビス(ヒドロキシメチル)ナフタレン又はその薬理的に許容し得る塩。

11. 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

25 12. ホスホジエステラーゼ4が関与する疾患の予防・治療剤である、請求項11記載の医薬組成物。

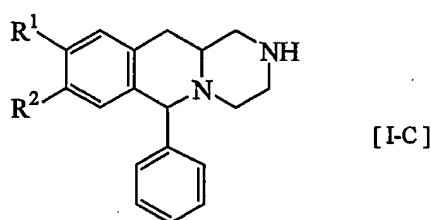
13. 炎症性又はアレルギー性疾患の予防・治療剤である、請求項11記載の医薬組成物。

14. 炎症性又はアレルギー性疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季

カタル、好酸球増多症、乾癬、慢性関節リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、再灌流障害、慢性糸球体腎炎、エンドトキシンショック、成人呼吸窮迫症候群又は骨関節炎である、請求項 13 記載の医薬組成物。

- 15 15. 気管支収縮抑制剤である、請求項 11 記載の医薬組成物。
16. 骨折治癒促進剤又は軟骨疾患治療剤である、請求項 11 記載の医薬組成物。
17. 軟骨疾患が変形性関節症である、請求項 16 記載の医薬組成物。
18. 請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなるホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

- 10 19. 一般式 [I-C] :



(R^1 及び R^2 は同一又は異なってもよく、それぞれ水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を表す。)

- 15 以示されるピラジノイソキノリン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなるホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

20. R^1 及び R^2 が同一又は異なって低級アルコキシ基である、請求項 19 記載のホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

21. 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリン又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなるホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

22. 炎症性又はアレルギー性疾患の予防・治療剤である、請求項 19、20 又は 21 記載のホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

23. 炎症性又はアレルギー性疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、好酸球増多症、乾癬、慢性関節リウマチ、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、再灌流障害、慢性糸球体腎炎、エンドトキシンショック、成人
- 25

呼吸窮迫症候群又は骨関節炎である、請求項 22 記載のホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

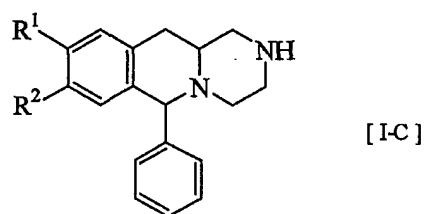
24. 気管支収縮抑制剤である、請求項 19、20 又は 21 記載のホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

5 25. 骨折治癒促進剤又は軟骨疾患治療剤である、請求項 19、20 又は 21 記載のホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

26. 軟骨疾患が、変形性関節症である、請求項 25 記載のホスホジエステラーゼ 4 阻害剤。

10 27. 請求項 1～10 記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩の治療有効量又は当該化合物もしくはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなるホスホジエステラーゼ 4 阻害剤の治療有効量を、処置が必要な患者に投与することからなる、ホスホジエステラーゼ 4 が関与する疾患の予防・治療方法。

28. 一般式 [I-C] :

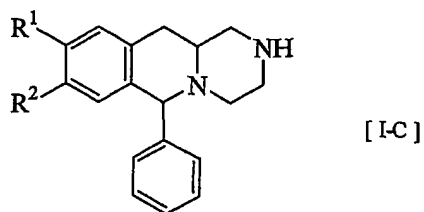


15 (R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を表す。)

で示されるピラジノイソキノリン化合物又はその薬理的に許容し得る塩の治療有効量、或いはそれらを有効成分としてなるホスホジエステラーゼ 4 阻害剤の治療有効量を、処置が必要な患者に投与することからなる、ホスホジエステラーゼ 4

20 が関与する疾患の予防・治療方法。

29. 一般式 [I-C] :



(R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ水酸基及び低級アルコ

キシ基から選ばれる基を表す。)

で示されるピラジノイソキノリン化合物の薬理的に許容し得る塩。

5 30. 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリンの薬理的に許容し得る塩。

31. 8, 9-ジメトキシ-6-フェニル-1, 3, 4, 6, 11, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピラジノ [1, 2-b] イソキノリンの2塩酸塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/07783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D213/50, 471/04, A61K31/4985, 31/4418, A61P1/04, 7/00, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 19/02, 29/00, 43/00, 9/00, 17/04, 27/14, 11/02, 37/08 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D213/50, 471/04, A61K31/4985, 31/4418 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 748805 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 18 December, 1996 (18.12.96), & AU 9654693 A1 & US 6005106 A & JP 9-59255 A	1-26, 29-31
A	EP 557016 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 25 August, 1993 (25.08.93), & CA 2089906 A & US 5342941 A & JP 5-229987 A	1-26, 29-31
A	US 4678501 A (Union Carbide Corp.), 07 July, 1987 (07.07.87), & CA 1244415 A1	1-26, 29-31
A	JP 2000-63275 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 29 February, 2000 (29.02.00), (Family: none)	1-26, 29-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 September, 2002 (24.09.02)		Date of mailing of the international search report 08 October, 2002 (08.10.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07783

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AU 9953052 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 21 March, 2000 (21.03.00), & WO 00/12503 A1 & JP 2001-31679 A	1-26, 29-31
P,A	WO 02/38563 A2 (Lilly Icos LLC), 16 May, 2002 (16.05.02), (Family: none)	1-26, 29-31
P,A	WO 02/00657 A2 (Lilly Icos LLC), 03 January, 2002 (03.01.02), (Family: none)	1-26, 29-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07783

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27, 28

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 27, 28 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.


INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07783

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/50, 471/04, A61K31/4985, 31/4418, A61P1/04, 7/00, 11/00, 11/06, 13/12, 17/00, 19/02, 29/00, 43/00, 9/00, 17/04, 27/14, 11/02, 37/08		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/50, 471/04, A61K31/4985, 31/4418		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 748805 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1996.12.18 & AU 9654693 A1 & US 6005106 A & JP 9-59255 A	1-26, 29-31
A	EP 557016 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1993.08.25 & CA 2089906 A & US 5342941 A & JP 5-229987 A	1-26, 29-31
A	US 4678501 A (UNION CARBIDE CORP.) 1987.07.07 & CA 1244415 A1	1-26, 29-31
A	JP 2000-63275 A (田辺製薬株式会社) 2000.02.29 (ファミリーなし)	1-26, 29-31
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24.09.02	国際調査報告の発送日 08.10.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 谷尾 忍 	4 P 9550
電話番号 03-3581-1101 内線 3491		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	AU 9953052 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 2000.03.21 & WO 00/12503 A1 & JP 2001-31679 A	1-26, 29-31
PA	WO 02/38563 A2 (LILLY ICOS LLC) 2002.05.16 (ファミリーなし)	1-26, 29-31
PA	WO 02/00657 A2 (LILLY ICOS LLC) 2002.01.03 (ファミリーなし)	1-26, 29-31

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 27、28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 27 及び 28 は、治療による人体の処置方法であり、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。